BIJSLUITER

BENAMING

KEFZOL®
(Steriel natriumcefazoline,EuroCept)

SAMENSTELLING

• **KEFZOL 1g**:
Natrii cefazolin. aequival. cefazolin. 1g pro ampulla una. Oplosmiddel: Lidocaini hydrochloridum anhydricum 15mg - Aqua ad injectabilia ad 3 ml (ampulla una) Lidocaini hydrochloridum anhydricum 20mg - Aqua ad injectabilia ad 4 ml (ampulla una).

• **KEFZOL 2g:**
Natrii cefazolin. aequival. cefazolin. 2g pro ampulla una.

FARMACEUTISCHE VORMEN EN ANDERE VOORSTELLINGEN

Ampullen met 1g en flacon met 2g steriel natriumcefazoline, bestemd voor parenterale toediening. Doos van 3 injectieflacons aan 1g cefazoline met 3 ampullen oplossing aan 0,5% lidocaïnechloorhydraat. Ziekenhuisverpakking van 25 injectieflacons met 1g cefazoline. Ziekenhuisverpakking van 1 flacon met 2g cefazoline.

FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP

Antibioticum van de klasse van de beta-lactamines, geklasseerd onder de zogenaamde cefalosporines van de 1ste generatie.

REGISTRATIEHOUDER

EuroCept BV
Kortenhoefsedijk 86a
NL - 1214 LS Kortenhoef

FABRIKANT

Biopharma S,r.1.
Via delle Gerbere 20/22
00040 S. Palomba
Rome ITALY

AFVULPLAATSEN

Biopharma S.r.1.
Via delle Gerbere 20/22
00040 S. Palomba
Rome - ITALY

AANGEWEZEN BIJ:

KEFZOL is aangewezen voor de behandeling van de volgende ernstige infecties, die uitgelokt worden door gevoelige bacteriën.

• **Infecties van de luchtwegen:** N.B.: Het inspuitbaar penicilline G wordt aanzien als het eerstekeuze geneesmiddel voor de behandeling en preventie van streptokokkeninfecties, met inbegrip van de preventie van acuut gewrichtsreuma secundair aan deze infecties. KEFZOL is efficiënt bij streptokokkeninfecties van de rhinopharynx; toch ontbreken momenteel de gegevens die toelaten om de efficiëntie van KEFZOL aan te tonen bij de preventie van acuut gewrichtsreuma secundair aan deze infecties.

• Infecties van het urogenitaal stelsel;
• Infecties van de huid en de weke weefsels;
• Infecties van de galwegen;
• Infecties van beenderen en gewrichten;
• Septicemie;
• Endocarditis.

KEFZOL is net als de andere cefalosporines van de 1 ste generatie niet aangewezen in geval van een infectie van het centraalzenuwstelsel.

• **Preventieve toediening in de chirurgie:**
De preventieve toediening van KEFZOL (pre-operatief, peri-operatief en postoperatief) kan de incidentie verlagen van bepaalde postoperatieve infecties bij patiënten chirurgische ingrepen ondergaan die geklasseerd worden als zijnde besmet of potentieel besmet. De peri-operatieve toediening van KEFZOL kan ook efficiënt zijn bij patiënten waarbij een postoperatieve infectie ter hoogte van de ingreep een ernstig risico inhoudt (bijv. cardiale en orthopedische ingrepen). In geval van infectietekens, zouden adequate afnamen in

cultuur moeten gebracht worden om de identificatie van het pathogeen toe te laten en een adequate therapie te kunnen instellen. Zie hiervoor de rubriek "Hoe gebruiken en hoeveel?"

GEVALLEN WAARBIJ DE TOEDIENING VAN HET GENEESMIDDEL MOET VERMEDEN WORDEN

KEFZOL is tegenaangewezen bij patiënten die allergisch zijn voor antibiotica van de groep van de cefalosporines. De parenterale toediening van een cefalosporine is gewoonlijk tegenaangewezen bij patiënten die na inspuiting van penicilline een anafylactische shock of een onmiddellijke reactie van het type urticaria (netelroos) ontwikkelden. Een allergie voor lidocaïne is een contra-indicatie voor de toediening van bereidingen die er *bevatten.*

BIJZONDERE VOORZORGEN

Indien het gebruikte oplosmiddel lidocaïnechloorhydraat bevat, mag KEFZOL niet toegediend worden via intraveneuze weg. Indien een lokaal anestheticum zoals lidocaïne wordt toegevoegd aan het oplosmiddel, moeten de injecties traag gebeuren en met initiële aspiratie om het risico op intravasculaire injectie van het lokaal anestheticum te reduceren. Lidocaïnechloorhydraat moet met omzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die een overgevoeligheid vertonen voor geneesmiddelen. Vooraleer men een behandeling met cefazoline instelt, is het aanbevolen na te gaan of de patiënt vroeger allergische reacties ontwikkelde op cefalosparines, penicillines of andere geneesmiddelen. Elke patiënt die om het even welke vorm van allergie vertoont, vooral een medicamenteuze allergie, mag slechts met voorzorg antibiotica krijgen, en enkel in geval van absolute noodzaak. KEFZOL vormt hierop geen uitzondering. Het is raadzaam de patiënten van nabij op te volgen om elke nevenwerking of elke ongewone manifestatie van medicamenteuze idiosyncrasie op te sporen. Indien er een allergische reactie op KEFZOL optreedt, moet men de toediening van het product stopzetten en beroep doen op de klassieke geneesmiddelen: adrenaline, andere bloeddrukverhogende amines, antihistaminica of corticosteroïden. De nevenwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van lidocaïnechloorhydraat, zijn van systemische aard en breiden zich uit tot het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculair systeem. De behandeling bestaat erin te zorgen voor de doorgankelijkheid van de luchtwegen en de ventilatie te ondersteunen. Gevallen van pseudomembraneuze colitis werden waargenomen met bijna alle breedspectrumantibiotica, waaronder de macroliden, de semi-synthetische penicillines en de cefalosporines. De gebruiksveiligheid bij premature n en pasgeborenen van minder dan één maand werd niet bepaald. Het langdurig gebruik van cefazoline kan leiden tot een proliferatie van niet gevoelige kiemen. Een nauwgezette monitoring van de patiënt is dus essentieel. In geval van surinfectie tijdens de behandeling, moet men aangepaste maatregelen nemen. Wanneer KEFZOL wordt toegediend aan patiënten met een verstoorde nierfunctie, moet men de dagdosis afbouwen (zie rubriek "Hoe gebruiken en hoeveel?"). De resultaten van dierexperimentele studies suggereren dat het gelijktijdig gebruik van lisdiuretica het risico op niertoxiciteit kan verhogen. Bijgevolg moet men voorzichtig zijn indien dergelijke associaties gebruikt worden. Bij patiënten die onderworpen worden aan een zoutloos dieet, moet men rekening houden met het feit dat KefzoI48,3 mg natrium per gram product bevat. Een vals positieve reactie op glucose in de urine kan waargenomen worden met Benedict's of Fehling 's oplossing of met de tabletten Clinitest® maar niet met Tes-Tape®, Lilly, een glucoseoxydase reactieve strook voor het opsporen van suiker in de urine. Positieve directe en indirecte antiglobuline tests werden waargenomen (test van Coombs); zij kunnen ook voorkomen bij pasgeborenen waarvan de moeders cefalosporines kregen voor de bevalling. Er werd een bijzondere vorm van anemie beschreven bij deze klasse van geneesmiddelen. De intrathecale toediening van cefazoline is geen erkende toedieningsweg. Er waren ernstige rapporten van neurologische toxiciteit, met inbegrip van convulsies, indien cefazoline werd toegediend via deze weg

INTERACTIES:

Probenecid verhoogt de concentraties van de cefalosporines in het bloed. Een vals positieve glucosereactie in de urine kan voorkomen bij het gebruik van koperhoudende reagentia zoals het Benedict's reagens, de oplossing van Fehling of de Clinitest® tabletten. Een positieve

directe of indirecte Coombs werd beschreven. Deze kan ook optreden bij pasgeborenen waarvan de moeders behandeld werden met cefalosporines voor de bevalling:
Voorzichtigheid is aanbevolen bij het gelijktijdig gebruik van lisdiuretic (furosemide en ethacrinezuur)(niertoxiciteit}. Daarom moet men voorzichtig zijn indien dergelijke associaties worden gebruikt. De cefalosporines kunnen de, werking van de coumarine anticoagulantia versterken. De gelijktijdige toediening van bacteriostatische antibiotica kan de werking van de bactericide antibiotica zoals KEFZOL verstoren.
ONVERENIGBAARHEDEN: De combinatie met andere antibiotica, inclusief de aminoglycosiden, is niet aanbevolen. Het antibioticum nooit met een andere oplossing mengen zonder een geneesheer of apotheker geraadpleegd te hebben.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:

• **Zwangerschap:**
Reproductiestudies bij dieren toonden geen verandering in de fertiliteit of schade aan de foetus. Er bestaat echter geen enkele adequate en goed gecontroleerde studie bij zwangere vrouwen. Aangezien reproductiestudies bil het dier niet steeds predictief zijn voor de respons bij de mens, mag dit geneesmiddel niet toegediend worden tijdens de zwangerschap, tenzij in geval van absolute noodzaak.
• **Borstvoeding:** De concentraties van KEFZOL in de moedermelk zijn uiterst laag. Concentraties van minder dan 0,9 µg/ml werden enkel gemeten In twee stalen van moedermelk na toediening van dosissen van 500 mg driemaal per dag gedurende 2 dagen. KEFZOL moet met voorzorg toegediend worden aan moeders die borstvoeding geven.

HOE GEBRUIKEN EN HOEVEEL?

Indien een vorm van KEFZOL gebruikt wordt waarvan het oplosmiddel lidocaïnechloorhydraat bevat, mag de bereiding enkel via Intramusculaire weg geïnjecteerd worden. Cefazoline mag niet toegediend worden via intrathecale weg.
• Intramusculaire toediening KEFZOL oplossen hetzij met water voor injectie, hetzij met een oplossing natriumchloride 0,9% of nog met een oplossing lidocaïnechloorhydraat 0,5%. Schudden tot alles is opgelost. KEFZOL moet ingespoten worden in een grote spiermassa. Pijn ter hoogte van de injectieplaats is zeldzaam met KEFZOL. Eens opgelost, blijft KEFZOL 12 uren stabiel bij kamertemperatuur en 24 uren indien men het bewaart in de koelkast (2°C - 8°C).
• **Intraveneuze toediening**
KEFZOL mag verdund toegediend worden hetzij in de algemene perfusieflacon, hetzij in een secundaire perfusieflacon; 1 g tot 2g KEFZOL, opgelost in 50 à 100 mi water voor injectie, kan verdund worden in één van de volgende oplossingen voor intraveneus gebruik:
- Natriumchloride-oplossing 0,9%
- Glucose-oplossing 5 of 10%
- Glucose-oplossing 5% in een Ringerlactaat-oplossing
- Oplossing glucose 5% en natriumchloride 0,9%, 0,45% af 0,2%.
- Ringerlactaat-oplossing
- Ringer-oplossing
- Oplossing invertsuiker 5% of 10% in water voor injectie.

Het aldus verdund KEFZOL is stabiel in deze oplossingen voor intraveneus gebruik gedurende 12 uren bij kamertemperatuur en gedurende 24 uren indien men het bewaart in de koelkast (2°C - 8°C). De oplossingen van KEFZOL in steriel water voor injectie, dextrose 5% of een oplossing natriumchloride 0,9% bewaren gedurende 12 weken indien ze onmiddellijk na reconstitutie in de originele flacon ingevroren worden en bewaard worden bij -20°C. Indien men de ingevroren oplossing opwarmt (max. 37°C), moet men vermijden ze op hoge temperatuur te laten komen eens ze volledig ontdooid is. Eens ontdooid, mogen deze oplossingen geen tweede maal ingevroren worden. De infusie van eenmalige dosissen hoger dan 1 g moet gespreid worden over een periode van 30 tot 60 minuten.
• **Een directe intraveneuze injectie**

KEFZOL moet vooraf in oplossing gebracht worden a rato van 500mg of 1g in minimum 10ml water voor injectie. Deze oplossing moet traag geïnjecteerd worden, in 3 à 5 minuten, hetzij onmiddellijk in een ader, hetzij in een infuusset indien het gaat om patiënten die reeds een perfusie krijgen van één van de hoger vermelde oplossingen.

GEBRUIKELIJKE DOSERING BIJ DE VOLWASSENE

De dosering varieert van 250 mg om de 8 uur tot 1,5 g om de 6 uur in functie van de ernst van de infectie en de gevoeligheid van de verantwoordelijke kiemen. Bij zeer ernstige, levensbedreigende infecties, kan de dagdosis 12 g bedragen.

• **Aanpassing van de dosering in geval van nierinsufficiëntie**

KEFZOL kan gebruikt worden bij patiënten met nierinsufficiëntie door de dosissen te reduceren volgens de volgende criteria:

Serumcreatinine klaring	Dosis
> 55 ml/min.	Normaal
35 tot 54 ml/min.	Normaal/8u
11 tot 34 ml/min.	Een halve dosis/12u
< 10 ml/min.	Een halve dosis/18-24u

Deze dosissen zijn onderhoudsdosissen die moeten toegediend worden na een ladingsdosis die aangepast wordt aan de ernst van de infectie.

• **Patiënten onderworpen aan peritoneale dialyse:** Cefazoline werd toegediend aan patiënten die peritoneale dialyse kregen (2 liter/uur) via instillatie van een oplossing die 50mg/liter en 150 mg/liter bevat.

• **Preventieve toediening in de chirurgie:** Het peri-operatief profylactisch gebruik is bestemd voor de preventie van postoperatieve infecties bij besmette of potentieel besmette operaties; de volgende dosissen zijn aanbevolen:

a) 1 g IV of I M toegediend 30 à 60 minuten voor het begin van de ingreep

b) Voor langdurige chirurgische procedures (≥ 2u), 0.5 à 1 g IV of IM tijdens de operatie (toediening aan te passen in functie van de operatieduur)

c) 0.5 à 1 g IV of IM, om de 6 à 8 u gedurende 24 u postoperatief.

Het is belangrijk dat:

1) de pre-operatieve dosis toegediend wordt net voor het, begin van de operatie (een half uur tot 1 uur ervoor), zodat er adequate antibioticaspiegels aanwezig zijn in het serum en de weefsels op het moment van de chirurgische incisie.

2) de cefazoline met correcte tussentijden toegediend wordt tijdens de operatie in geval van een kans op blootstelling aan infectieuze micro-organisme zodat er continu een voldoende antibioticaspiegel aanwezig is. Bij operaties waarbij de infectie bijzonder nefast kan zijn (open hart operatie, gewrichtsprothese), kan de profylactische toediening van cefazoline op medisch advies verlengd worden gedurende 3 dagen na het beëindigen van de operatie.

• **Gebruik bij pasgeborenen:** De veiligheid bij prematuren of kinderen jonger dan 1 maand werd niet bepaald.

• **Gebruikelijke dosering bij kinderen:** Bij kinderen is een totale dagdosis van 25 tot 50 mg/kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 of 4 toedieningen, efficiënt voor de behandeling van de meeste infecties met lichte tot matige ernstgraad. Voor de behandeling van ernstige infecties, kan de dosis verhoogd worden tot 100 mg/kg lichaamsgewicht. Bij kinderen die een matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 70-40 ml/min) vertonen, zou 60% van de normale dagdosis, toegediend om de 12 uur, voldoende zijn. Bij kinderen met een matige stoornis (creatinineklaring 40-20 ml/min), zou 25% van de normale dagdosis, toegediend om de 12 uur, voldoende zijn. Bij kinderen met een uitgesproken insufficiëntie (creatinineklaring van 20-5 ml/min) zou 10% van de normale dagdosis, toegediend om de 24

uur, voldoende zijn. Al deze doseringsrichtlijnen zijn van toepassing na een initiële ladingsdosis. Aangezien de gebruiksveiligheid bij premature baby's en zuigelingen van minder dan één maand niet werd aangetoond, is het raadzaam hen geen KEFZOL toe te dienen.

MAATREGELEN BIJ GEBRUIK VAN TE GROTE HOEVEELHEDEN

In geval van overdosering, moet men alle algemene ondersteunende maatregelen nemen. Bijzondere aandacht moet, zowel op klinisch vlak als op het vlak van de laboratoriumwaarden, besteed worden aan de nier-, lever- en hematologische functies (waaronder de stolling) tot de patiënt gestabiliseerd is. De tekens en symptomen van een overdosering kunnen bestaan uit pijn, inflammatie en flebitis ter hoogte van de injectieplaats. De toediening van hoge en onaangepaste dosissen van inspuitbare beta-lactamines - in het bijzonder bij patiënten met nierinsufficiëntie - kan leiden tot het optreden van stuipen. In dit geval moet de behandeling onmiddellijk stopgezet worden en moet een anticonvulsieve behandeling opgestart worden indien nodig. De toediening van overdreven hoge dosissen cefazoline kan aanleiding geven tot verwardheid, tintelingen in de ledematen, en hoofdpijn. Met sommige cefalosporines kunnen er convulsies optreden, vooral bij patiënten waarvan de nieren niet goed functioneren en bij wie er een accumulatie kan optreden. De volgende afwijkingen kunnen waargenomen worden: stijging van het creatinine, het ureum (testen voor de nieren), de leverenzymen en de bilirubine(testen voor de lever). Een positieve Coombs, een gestegen of gedaald aantal plaatjes, eosinofilie(stijging van een bepaald type witte bloedcellen), een daling van de witte bloedcellen en een verlenging van de prothrombinetijd (parameter van de stolling). In geval van massieve overdosering, kan een hemodialyse geassocieerd met hemoperfusie overwogen worden, in geval van massieve overdosering, kan een hemodialyse geassocieerd met hemoperfusie overwogen worden, in geval van falen van minder agressieve behandelingen. Nochtans zijn er geen gegevens in verband met deze behandeling beschikbaar.

ONGEWENSTE EFFECTEN

De volgende neven werkingen werden waargenomen:

• **Overgevoeligheid**
Gevallen van koorts te wijten aan het geneesmiddel, huideruptie en toename van de eosinofielen (bepaalde types witte bloedcellen) werden waargenomen. Onmiddellijke allergie kan optreden en zich uiten door een anafylactische shock of een *Quincke* oedeem.
• **Bloed**
Gevallen van daling van de witte bloedcellen en de bloedplaatjes, van stijging van de bloedplaatjes en van positieve directe of indirecte Coombs testen werden waargenomen.
• **Lever**
Voorbijgaande stijgingen van SGOT, SGTP (leverenzymen) en alkalische fosfatasen werden waargenomen zonder dat er klinische tekens waren van leverlijden. Er werden zeldzame gevallen van voorbijgaande hepatitis en cholestatische hepatitis gerapporteerd.
• **Nieren**
Men rapporteerde zeldzame gevallen van interstitiële nefritis en andere nierstoornissen. Er werden voorbijgaande stijgingen van het bloedstikstofureum (BUN) waargenomen zonder tekens van nierlijden.
• **Gastro-intestinaal**
Epigastrische pijnen en abdominale krampen werden gerapporteerd. Zoals bijna alle breedspectrumantibiotica kunnen symptomen van pseudomembraneuze colitis optreden hetzij tijdens, hetzij na de behandeling. Gevallen van nausea en braken zijn zeldzaam; gevallen van anorexie (verlies van eetlust), diarree en orale candidiase (spruw) werden gerapporteerd.
• **Centraal zenuwstelsel**
Er werden occasioneel convulsies gerapporteerd vooral na toediening van hoge dosissen aan patiënten met een sterk verminderde nierfunctie.
• **Andere**

Pijn tengevolge van de intramusculaire injectie, soms met induratie, is zeldzaam. Er werd ontsteking ter hooghte van de intraveneuze Injectieplaats waargenomen. Gevallen van vulvaire jeuk werden gerapporteerd: bij langdurig gebruik van antibiotica kunnen inderdaad infecties van de vagina optreden als gevolg van een onevenwicht in de commensale flora.
Nevenbijwerkingen van lidocaïne zijn:

- Overgevoeligheid
- Toxiciteit van het CZS (zenuwachtigheid, duideligheid, slaperigheid, stuipen…)
- Cardiovasculaire toxiciteit (hypotensie, bradycardie,….)

Als u nevenwerkingen waarneemt die niet vermeld zijn in deze bijsluiter, gelieve dan uw geneesheer of apotheker hiervan op de hoogte te brengen.

BEWARING:

De ampullen KEFZOL moeten bewaard worden bij kamertemparatuur, beschut tegen vochtigheid en licht. Verwijzen naar de vervaldatum vermeld op de verpakking na het teken “EX…”De cijfers die volgen, duiden op de maand (eerste dag) en het jaar aan vanaf wanneer het produkt zal vervallen zijn. Eens KEFZOL in oplossing werd gebracht in de aanbevolen intraveneuze vloeistoffen (zie rubriek “Posologie en Gebruiksaanwijzing”) is het stabiel gedurende 12 uren bij kamertemperatuur of gedurende 24 uren indien men bewaart in de koelkast (2°C - 8°C). Oplossingen van KEFZOL in steriel water voor injectie, dextrose 5% of natriumchloride 0,9% kunnen bewaard worden gedurende 12 weken indien ze onmiddellijk na reconstitutie ingevroren worden in de orginele flacon en indien bewaard worden aan -20°C. Indien meningevroren oplossing opwarmt (max. 37°C), moet men vermijden om ze op hoge temparatuur te brengen eens ze volledig ontdooid is. Zodra de oplossing ontdooid is, mag ze niet opnieuw ingevroren worden.

AFLEVERING

Enkel op medisch voorschrift.

LAATSTE AANPASSING VAN DE BIJSLUITER

December 2002.

NOTICE POUR LE PUBLIC

DENOMINATION

K E F Z 0 L®

(Céfazoline sodique stérile, EuroCept)

COMPOSITION

*** KEFZOL 1g:**

Natrii cefazolin. aequival. cefazolin. 1g pro ampulla una.

Solvens:
Lidocaini hydrochloridum anhydricum 15mg - Aqua ad injectabilia ad 3ml (ampulla una).

Lidocaini hydrochloridum anhydricum 20mg - Aqua ad injectabilia ad 4ml (ampulla una).

*** KEFZOL 2g:**

Natrii cefazolin. aequival. cefazolin. 2g pro ampulla una.

FORMES PHARMACEUTIQUES ET AUTRES PRESENTATIONS

Ampoules contenant 1g et flacon de 2g de céfazoline sodique stérile, destinés à l'administration parentérale.

Boîte de 3 fioles à 1g de céfazoline avec 3 ampoules de solution à 0,5% de chlorhydrate de lidocaïne.

Emballage clinique de 25 fioles à 1g de céfazoline.

Emballage clinique de un flacon à 2g de céfazoline.

GROUPE PHARMACOTHERAPEUTIQUE

Antibiotique de la famille des (beta-lactamines, classé parmi les céphalosporines dites de première génération.

TITULAIRE D'ENREGISTREMENT

EuroCept BV
Kortenhoefsedijk 86a
NL - 1241 LS Kortenhoef

FABRICANT

Biopharma S.r.l.
Via delle Gerbere 20/22
00040 S. Paloma
Rome ITALY

SITES DE REMPLISSAGE
Biopharma S.r.l
Via delle Gerber 20/22
00040 S. Palomba
Rome - ITALY

INDIQUE DANS

KEFZOL est indiqué dans le traitement des infections graves suivantes, provoquées par des bactéries sensibles.

*** Infections des voies respiratoires**

N.B.: La pénicilline G injectable est considérée comme le médicament de choix pour le traitement et la prévention des infections streptococciques, y compris la prévention du rhumatisme articulaire aigu secondaire à ces infections. Le KEFZOL est efficace dans les infections streptococciques du rhinopharynx; toutefois, les données manquent à l'heure actuelle qui permettraient d'établir l'efficacité du KEFZOL dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu secondaire à ces infections.

* Infections des voies génito-urinaires;

* Infections de la peau et tissus mous;

* Infections des voies biliaires;

* Infections des os et des articulations;

* Septicémie;

* Endocardite.

Le KEFZOL, comme les autres céphalosporines de 1ère génération, n'est pas indiqué en cas d'infection du système nerveux central.

*** Administration préventive en chirurgie**

L'administration préventive de KEFZOL (préopératoire, périopératoire et postopératoire) peut réduire l'incidence de certaines infections postopératoires chez les patients subissant des interventions chirurgicales classifiées comme contaminées ou potentiellement contaminées.

L'administration périopératoire de KEFZOL peut aussi être efficace chez les patients pour lesquels une infection postopératoire au site de l'intervention représente un risque grave (ex. chirurgie cardiaque et orthopédique).

En cas de signes d'infection, les prélèvements adéquats devraient être mis en cultures de manière à permettre l'identification du pathogène et l'instauration de la thérapie adéquate. Se référer au chapitre "Comment l'utiliser et en quelle quantité ?".

CAS OU L'USAGE DU MEDICAMENT DOIT ETRE EVITE

KEFZOL est contre-indiqué chez les patients allergiques aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

L'administration d'une céphalosporine parentérale est habituellement contre-indiquée chez les patients ayant présenté un choc anaphylactique ou une réaction immédiate de type urticaire après injection de pénicilline.

L'allergie à la lidocaïne est une contre-indication à l'administration de préparations qui en contiennent.

PRECAUTIONS PARTICULIERES

Si le solvant utilisé contient du chlorhydrate de lidocaïne, KEFZOL ne peut être administré par voie intraveineuse.

Si un anesthésique local tel que la lidocaïne est ajouté au solvant, les injections doivent être faites lentement et avec une aspiration initiale afin de réduire le risque d'injection intravasculaire de l'anesthésique local. Le chlorhydrate de lidocaïne doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité aux médicaments.

Avant d'instaurer un traitement à la céfazoline, il est recommandé de déterminer si le patient a précédemment manifesté des réactions allergiques aux céphalosporines, pénicillines ou autres médicaments.

Tout malade ayant présenté une forme quelconque d'allergie, particulièrement médicamenteuse, ne doit recevoir d'antibiotiques qu'avec précaution et seulement en cas de nécessité absolue. Le KEFZOL ne fera pas exception.

Il est conseillé de suivre les malades de près afin de détecter tout effet secondaire ou toute manifestation inhabituelle d'idiosyncrasie médicamenteuse. Si une réaction allergique au KEFZOL survient, il y a lieu d'arrêter l'administration du produit et de recourir aux thérapeutiques usuelles: adrénaline, autres amines pressives, antihistaminiques ou corticostéroides.

Les effets non désirés associés à l'utilisation du chlorhydrate de lidocaïne sont de nature systémique et s'étendent au système nerveux central et au système cardiovasculaire. Le traitement consiste à assurer une perméabilité des voies respiratoires et à assister la ventilation.

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été observés avec pratiquement tous les antibiotiques à large spectre, y compris les macrolides, les pénicillines semi-synthétiques et les céphalosporines.

La sécurité d'emploi chez les prématurés et nouveau-nés de moins d'un mois n'a pas été établie.

L'utilisation prolongée de céfazoline peut entraîner la prolifération de germes non sensibles. Une surveillance minutieuse du malade est donc essentielle. En cas de surinfection au cours du traitement, il y a lieu de prendre des mesures appropriées.

Quand KEFZOL est administré à des patients présentant une altération de la fonction des reins, il convient de diminuer la posologie journalière (voir rubrique “Comment l’utiliser et en quelle quantité ?”).

Les résultats d'études expérimentales chez l'animal suggèrent que l'usage concomitant de diurétiques de l'anse peut accroître le risque de toxicité rénale. De ce fait, il y a lieu de faire preuve de prudence lorsque de telles associations sont utilisées.

Chez les patients soumis à un régime sans sel, on tiendra compte du fait que le Kefzol contient 48,3mg de sodium par gramme de produit.

Une réaction faussement positive des urines au glucose peut se rencontrer avec les solutions de Benedict ou de Fehling ou avec les comprimés Clinitest ® mais non avec le Tes-Tape ®, Lilly, papier réactif à la glucose-oxydase pour la recherche du sucre dans les urines.

Des tests antiglobuline positifs directs et indirects se sont produits (test de Coombs); ils peuvent aussi se produire chez des nouveaux-nés dont les mères ont reçu des céphalosporines avant l'accouchement.

Une forme particulière d’anémie a été décrite avec cette catégorie de médicaments.

L’administration intrathécale de céfazoline n’est pas une voie d’administration reconnue. Il y a eu des rapports sévères de toxicité neurologique, incluant des convulsions, lorsque la céfazoline était administrée par cette voie.

INTERACTIONS

Le probénécid augmente les concentrations des céphalosporines dans le sang.

Une réaction faussement positive des urines au glucose peut se rencontrer à l'emploi de réactifs au cuivre tels le réactif de Bénédict, la solution de Fehling ou les comprimés Clinitest.

Une positivation directe ou indirecte des tests de Coombs a été décrite. Elle peut aussi se produire chez des nouveaux-nés dont les mères ont été traitées aux céphalosporines avant l'accouchement.

La prudence est recommandée lors de l’association à des diurétiques de l’anse (furosémide et acide éthacrinique)(toxicité rénale). De ce fait, il y a lieu de faire

preuve de prudence lorsque de telles associations sont utilisées.

Les céphalosporines peuvent potentialiser l'action des anticoagulants coumariniques.

L'administration concomitante d'antibiotiques bactériostatiques peut entraver l'action des antibiotiques bactéricides du type du Kefzol.

INCOMPATIBILITES: Le mélange avec d'autres antibiotiques y compris les aminoglycosides n'est pas recommandé. Ne jamais mélanger l'antibiotique avec toute autre solution sans avoir consulté un médecin ou un pharmacien.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

*** Grossesse:**

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas révélé d'altération de la fertilité ou de dommage pour le foetus.

Il n'y a cependant aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Comme les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'être humain, ce médicament ne devrait être administré pendant la grossesse qu'en cas d'impérative nécessité.

*** Allaitement:**

Les concentrations de KEFZOL dans le lait maternel sont très faibles. Des concentrations inférieures à 0,9μg/ml ont été retrouvées uniquement dans deux échantillons de lait prélevés après administration de doses de 500mg trois fois par jour pendant 2 jours. Le KEFZOL sera administré avec prudence aux mères qui allaitent.

COMMENT L'UTILISER ET EN QUELLE QUANTITE ?

S'il est fait usage d'une présentation de KEFZOL dont le solvant contient du chlorhydrate de lidocaïne, la préparation ne pourra être injectée que par voie intramusculaire uniquement. La céfazoline ne devrait pas être administrée par voie intrathécale.

*** Administration intramusculaire**

Dissoudre KEFZOL soit avec de l'eau pour préparations injectables, soit avec une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou encore avec une solution de chlorhydrate de lidocaïne à 0,5%. Agiter jusqu'à dissolution.

KEFZOL doit être injecté dans une masse musculaire importante.

Une douleur au niveau de l'injection est rare avec le KEFZOL.

KEFZOL, une fois mis en solution, est stable à la température ambiante pendant 12 heures et pendant 24 heures si on le conserve au réfrigérateur (2°C – 8°C).

*** Administration intraveineuse**

KEFZOL peut être administré dilué soit dans le flacon d'infusion principal, soit dans un flacon de perfusion secondaire: 1 g à 2g de KEFZOL solubilisés dans 50 à 100ml d'eau pour préparations injectables peuvent être dilués dans une des solutions à usage intraveineux suivantes:

- Solution de chlorure sodique à 0,9%
- Solution de glucose à 5 ou 10%
- Solution de glucose à 5% dans une solution de Ringer lactique
- Solution de glucose à 5% et de chlorure sodique à 0,9%, 0,45% ou 0,2%.
- Solution de Ringer lactique.
- Solution de Ringer.
- Solution de sucre interverti à 5% ou 10% dans l'eau pour préparations injectables.

KEFZOL ainsi dilué est stable dans ces liquides à usage veineux pendant 12 heures à la température ambiante et pendant 24 heures si on le conserve au réfrigérateur (2°C – 8°C).

Des solutions de KEFZOL dans de l'eau stérile pour injection, du dextrose à 5%

ou une solution à 0,9% de chlorure de sodium se conservent pendant 12 semaines si elles sont congelées immédiatement après reconstitution dans le flacon d'origine et conservées à -20°C. Lorsque l'on réchauffe la solution congelée (max. 37°C) il faut éviter de la porter à haute température une fois qu'elle est complètement dégelée. Une fois dégelées, ces solutions ne peuvent être congelées une deuxième fois.

L'infusion de doses unitaires supérieures à 1g. doit être étalée sur une période de 30 à 60 minutes.

*** Injection intraveineuse directe**

KEFZOL doit être préalablement mis en solution à raison de 500mg ou 1g dans un minimum de 10ml d'eau pour préparations injectables. Cette solution doit être injectée lentement, en 3 à 5 minutes, soit immédiatement dans la veine, soit dans le tube d'infusion s'il s'agit de patients déjà sous perfusion d'une des solutions précitées.

POSOLOGIE USUELLE CHEZ L'ADULTE

La posologie est de 250mg toutes les 8 heures à 1,5g toutes les 6 heures en fonction de la gravité de l'infection et de la sensibilité des germes responsables.

Dans des affections très graves mettant la vie en danger, la posologie journalière peut atteindre 12g.

*** Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale**

KEFZOL peut être utilisé chez des insuffisants rénaux en réduisant les

doses selon les critères suivants:

Clairance de la créatinine sérique	Dose
> 55 ml/min	normale
35 à 54 ml/min	normale/8h
11 à 34 ml/min	demi-dose/12h
< 10 ml/min	demi-dose/18-24h

Ces doses sont des doses d'entretien à administrer après une dose de charge adaptée à la sévérité de l'infection.

*** Patients soumis à dialyse péritonéale**

La céfazoline a été administrée à des patients soumis à dialyse péritonéale (2 litres/heure) avec instillation d'une solution contenant 50mg/litre et 150mg/litre.

*** Administration préventive en chirurgie**

L'usage prophylactique périopératoire est destiné à la prévention des infections post-opératoires dans les chirurgies contaminées ou potentiellement contaminées, les doses suivantes sont recommandées :

a) 1 gr IV ou IM administré 30 à 60 minutes avant le début de l'intervention

b) Pour des procédures opératoires longues (≥ à 2 h.), 0.5 à 1 gr IV ou IM en cours de chirurgie (administration à modifier en fonction du temps opératoire)

c) 0.5 à 1 gr IV ou IM, toutes les 6 à 8 h. pendant les 24 h. post-opératoires.

Il est important que:

1) la dose pré-opératoire soit donnée juste avant l'initiation de la chirurgie (une demi-heure à 1h), de telle sorte que des taux d'antibiotiques adéquats soient présents dans le sérum et les tissus au moment de l'incision chirurgicale.

2) que la céfazoline soit administrée à des intervalles corrects en cours de chirurgie lors d'une probabilité d'exposition à des organismes infectieux de façon à permettre une présence continuelle de taux suffisants d'antibiotiques.

Dans les chirurgies où l'infection peut être particulièrement dévastatrice (chirurgie à coeur ouvert, prothèse articulaire) l'administration prophylactique de céfazoline peut être prolongée pendant 3 jours après la fin de l'acte opératoire sur décision médicale.

*** Usage chez les nouveaux-nés**

La sécurité chez des enfants prématurés ou chez des enfants d'âge inférieur à 1 mois n'a pas été établie.

*** Posologie usuelle chez les enfants :**

Chez les enfants, une dose totale journalière de 25 à 50 mg/kg de poids corporel répartie également en 3 ou 4 administrations, est efficace dans le traitement de la plupart des infections de sévérité légère à modérément sévère. Pour le traitement d'infections sévères, la dose peut être portée à 100mg/kg de poids corporel.Chez les enfants qui présentent une insuffisance des reins sévère à modérée (clairance de la créatinine de 70-40ml/min), 60% de la posologie journalière normale, administrée en doses fractionnées toutes les 12 heures, devrait être suffisante.Chez les enfants présentant une altération modérée (clairance de la créatinine de 40-20ml/min), 25% de la posologie journalière normale administrée en doses fractionnées toutes les 12 heures, devrait être suffisante.Chez les enfants présentant une insuffisance marquée (clairance de la créatinine de 20-5ml/min.) 10% de la posologie journalière normale, administrée toutes les 24 heures, devrait être suffisante.Toutes ces recommandations posologiques s'appliquent après une dose initiale de charge. Comme la sécurité d'emploi chez les prématurés et les nourrissons de moins d'un mois n'a pas été établie, il est conseillé de ne pas leur administrer le KEFZOL.

MESURES EN CAS DE DOSES TROP FORTES

En cas de surdosage, il convient de prendre toutes mesures de soutien général. Une attention particulière, tant du point de vue clinique que des valeurs de laboratoire, sera apportée aux fonctions des reins, du foie et sanguine (y compris coagulation) jusqu'à ce que le patient soit stabilisé.Les signes et symptômes d'un surdosage peuvent inclure douleur, inflammation et phlébite au site d'injection. L'administration de doses élevées et inadéquates de bêta-lactamines injectables, particulièrement chez l'insuffisant rénal, peut entraîner l'apparition de convulsions. Dans ce cas, le traitement sera immédiatement interrompu et une thérapie anticonvulsivante sera initiée si nécessaire.L'administration de doses excessivement élevées de céfazoline peut entraîner de la confusion, des fourmillements des membres, et des maux de tête. Des convulsions peuvent se produire avec certaines céphalosporines, particulièrement chez des patients dont les reins ne fonctionnent pas bien et chez qui de l'accumulation peut se produire.Les anomalies suivantes peuvent être rencontrées: élévation de la créatinine, de l'urée (tests pour le rein), des enzymes hépatiques et de la bilirubine (tests pour le foie). Un test de Coombs positif , un taux de plaquettes augmenté ou diminué, de l'éosinophilie (augmentation d'un certain type de

globules blancs), une diminution des globules blancs et de la prolongation du temps de prothrombine (paramètre de la coagulation).En cas de surdosage massif, le recours à l'hémodialyse associée à l'hémoperfusion peut être envisagé, en cas d'échec des traitements moins agressifs. Cependant, aucune donnée relative à ce traitement n'est disponible.

EFFETS NON DESIRES

Les effets non désirés suivants ont été observés:

*** Hypersensibilité**

Des cas de fièvre due au médicament, d'éruption cutanée, et d'augmentation des éosinophiles (certains types de globules blancs) se sont produits.

Des allergies immédiates peuvent se produire et se manifester par un choc anaphylactique ou un oedème de Quincke.

*** Sang**

Des cas de diminution des globules blancs et des plaquettes, d'augmentation des plaquettes et des tests de Coombs positifs directs ou indirects ont été observés.

*** Foie**

Des augmentations passagères des SGOT, SGPT (enzymes du foie) et des phosphatases alcalines ont été observées sans qu'il n'y ait de signe clinique d'atteinte du foie. Des rares cas d'hépatites transitoires et des hépatites cholestatiques ont été rapportés.

*** Rein**

On a rapporté de rares cas de néphrite interstitielle et d'autres altérations rénales. Des augmentations passagères de l'azote uréique sanguin (BUN) ont été observées sans signes d'atteinte rénale.

*** Gastro-intestinaux**

Des douleurs épigastriques et des crampes abdominales on été rapportées.

Comme avec tous les antibiotiques à large spectre, des symptômes de colite pseudomembraneuse peuvent apparaître soit pendant soit après le traitement. Les cas de nausées et vomissements sont rares. Des cas d'anorexie (perte d'appétit), diarrhée et de candidiase orale (muguet) ont été rapportés.

*** Système nerveux central**

Des convulsions ont été occasionnellement rapportées particulièrement après administration de doses élevées à des patients avec une fonction des reins considérablement diminuée.

*** Autres**

Une douleur à l'injection intramusculaire, parfois avec induration, se produit rarement. De l'inflammation au site d'injection intraveineux a été notée.

Des cas de démangeaison vulvaire ont été rapportés: lors d'usage prolongé d'antibiotiques des infections du vagin peuvent en effet se développer par déséquilibre de la flore commensale.

Les effets non désirés de la lidocaïne sont:

* de l'hypersensibilité

* une toxicité du SNC (nervosité, vertiges, somnolence, convulsions, …)

* une toxicité cardiovasculaire (hypotension, bradycardie, …)

Si vous remarquez des effets non désirés non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

Les ampoules de KEFZOL seront conservées à température ambiante, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Se référer à la date limite figurant sur l'emballage sous le sigle "EX:..-..". Les chiffres qui suivent indiquent le mois (ler jour) et l'année à partir desquels le produit sera périmé.KEFZOL une fois mis en solution dans les liquides intraveineux recommandés (voir rubrique "Posologie et Mode d'emploi") est stable pendant 12 heures à température ambiante ou pendant 24 heures si on le conserve au réfrigérateur (2°C – 8°C).Des solutions de KEFZOL dans de l'eau stérile pour injections, du dextrose à 5% ou à 0,9% de chlorure de sodium peuvent être conservées pendant 12 semaines si elles ont été congelées immédiatement après reconstitution dans le flacon d'origine et si elles sont conservées à -20°C.Si on réchauffe la solution congelée (max. 37°C), il faut éviter de la porter à haute température une fois qu'elle est complètement dégelée. Une fois dégelée la solution ne peut être congelée à nouveau.

DELIVRANCE

Uniquement sur prescription médicale.

DERNIERE MISE A JOUR DE LA NOTICE

Décembre 2002.